○滅菌バリデーション基準について

（平成九年七月一日）

（医薬監第一号）

（各都道府県衛生主管部(局)長あて

厚生省医薬安全局監視指導課長通知）

医療用具の製造管理及び品質管理規則(平成七年厚生省令第四〇号。以下「管理規則」という。)に規定する滅菌に係るバリデーション(以下「滅菌バリデーション」という。)については、平成九年七月一日から施行されることとされている。その詳細については、平成七年六月二六日付薬発第六〇〇号薬務局長通知「薬事法の一部を改正する法律の施行について」第四、2、(3)において別に基準を示すこととされているところであり、今般、以下のとおり「滅菌バリデーション基準」及び「滅菌バリデーション基準の運用について」を定めたので、貴管下関係業者に対する周知徹底及び指導に遺憾のないよう格段のご配慮を煩わせたい。

第一　滅菌バリデーション基準

1　適用の範囲及び実施時期について

この基準が適用される範囲及び適用時期は、次のア及びイのとおりとする。

ア　適用される範囲

この基準は、管理規則第一条第七項、第三条第一項、第三条第二項及び第四条第一〇号から第一二号までの規定に基づき滅菌バリデーションに関する業務を実施する場合に適用する。

イ　実施時期

この基準は、平成九年七月一日以降、新たに業許可(業許可更新を含む。)又は品目追加(変更)許可を取得するものについて、適用するものであること。

2　滅菌バリデーションの目的

滅菌バリデーションは、製造所の滅菌に係る構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が無菌性を保証すること(以下「無菌性の保証」という。)を検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医療用具の無菌性を恒常的に保証できるようにすることを目的とする。

3　定義

(1)　この基準で「滅菌」とは、バリデーションの結果に基づき製品に微生物が存在しない状態を実現するための作用又は行為をいう。

(2)　この基準で「無菌性の保証」とは、目的とする滅菌医療用具を製造するため、個々の設備、工程、中間製品及び製品が、具体的かつ検証可能な原則 10^-6 以下の無菌性保証水準を達成することをいう。

(3) この基準で「無菌性保証水準(SAL:Sterility Assurance Level)」とは、通常10^-nで表される、滅菌後の製品に微生物が存在する確率をいう。

(4) この基準で「滅菌工程を支援するシステム」とは、エチレンオキサイドガス滅菌におけるプレコンディショニング設備及びエアレーション設備、高圧蒸気滅菌における蒸気供給設備、放射線滅菌におけるローデイング装置等の滅菌装置に付帯する設備をいう。

(5) この基準で「製品適格性の確認」とは、製品が、滅菌後に意図した仕様に適合しているという証拠を得ること及びその結果を文書化することをいう。

(6) この基準で「設備適格性の確認」とは、滅菌装置が仕様どおりに供給及び設置され、取扱説明書に従って運転したときにあらかじめ決定した限度内で機能するという証拠を得ること及びその結果を文書化することをいう。

(7) この基準で「稼働性能適格性の確認」とは、滅菌工程の仕様に従って操作したときに、設置された滅菌装置及び工程が、意図したとおりに製品を供給するという証拠をチャレンジテスト等の手法により得ること及びその結果を文書化することをいう。

(8) この基準で「チャレンジテスト」とは、ワーストケースで設定した無菌性保証水準及び製品機能を達成していることを確認することをいう。

(9) この基準で「ワーストケース」とは、滅菌工程に関する標準操作手順の範囲内での許容条件の上限及び下限をいう。

(10) この基準で「変更時の再バリデーション」とは、医療用具の滅菌に係る品質に大きな影響を及ぼす構成部品等、製造用物質、載荷形態、滅菌条件及び滅菌装置の変更をした場合に実施するバリデーションで、変動要因を特定しその変動要因に対する許容条件が、目的とする品質に適合する医療用具の無菌性を恒常的に保証するために妥当であることを検証することをいう。

(11) この基準で「定期的な再バリデーション」とは、滅菌工程の性質及び滅菌医療用具の滅菌に係る品質への経時的な影響を定期的に再確認するために、原則一年に一回実施するバリデーションで、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合するよう医療用具の無菌性を恒常的に保証するために妥当であることを検証することをいう。

(12) この基準で「載荷形態」とは、滅菌装置又は照射容器への被滅菌物の幾何学的積載方法及び形態のことをいう。

(13) この基準で「バラメトリックリリース」とは、製品サンプルの無菌試験結果又はバイオロジカルインジケーターの培養試験結果によらず、あらかじめ定めた管理項目(パラメーター)による滅菌工程の管理の結果に基づいて製品の無菌性を保証することをいう。

(14) この基準で「ドジメトリックリリース」とは、放射線滅菌における線量計の測定の結果のみに基づくバラメトリックリリースをいう。
(15) この基準で「バイオロジカルインジケーター」とは、指標菌の一定数を対象とする医療用具、ろ紙片又はアルミホイル等の担体に塗布乾燥し包装したもので、滅菌条件の設定時や日常の滅菌工程管理の際の指標として用いられるものをいう。
(16) この基準で「指標菌」とは、目的とした滅菌に対し既知又は一定の抵抗性を示し、また経時的な安定性や非病原性などが確認された、滅菌の有効性を評価するために代表的に用いられる微生物をいう。
(17) この基準で「バイオバーデン」とは、滅菌前の中間製品に付着している微生物群をいう。
(18) この基準で「D 値」とは、特定の微生物数の九〇%を減少させる、又は一〇分の一に減少させる滅菌処理単位(時間又は吸収線量等)をいう。
(19) この基準で「校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて滅菌バリデーション、日常の滅菌工程管理及び関連する試験検査に使用される計測器について、計測器の表す値と真の値との関係を求めることをいう。

4 実施対象

滅菌医療用具の製造業者(以下単に「製造業者」という。)は、原則として次の各号に掲げる項目を対象として該当する品目の滅菌バリデーションの実施及び滅菌バリデーションの結果に基づく日常の滅菌工程管理を実施しなければならない。

ア 滅菌工程
イ 滅菌工程を支援するシステム

5 滅菌バリデーション責任者

製造業者は、責任技術者の管理の下に、滅菌バリデーションに係る業務の責任者として、滅菌バリデーション責任者を置かなければならない。

6 滅菌バリデーション手順書

(1) 製造業者は、管理規則第三条第二項に基づき、工程管理の手順に関する文書の一つとして、次に掲げる事項を定めた滅菌バリデーション手順書を作成しなければならない。

ア 滅菌バリデーション責任者の業務範囲及び権限に関する事項
イ この基準 7(2)で定める滅菌バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項
ウ この基準 7(1)に定める計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
エ 滅菌バリデーション実施結果の報告、判定及び承認(記録方法も含む。)に関する事項
オ 滅菌バリデーションに関する書類の保管に関する事項

カ　この基準 7(5)に定める日常の滅菌工程管理に関する事項(ただし、製品標準書(作業手順書を含む。以下同じ。)に明確に規定されており、かつ滅菌バリデーション手順書に製品標準書の規定に基づき実施する旨記載されている場合を除く。)
キ　その他必要とする事項
(2) 滅菌バリデーション手順書は、この基準 4 に示す実施対象に対して、この基準 7 の規定に適合するように作成されていなければならない。
(3) 滅菌バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載しなければならない。
(4) 製造業者は、滅菌バリデーション手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、滅菌バリデーション手順書を適切に管理しなければならない。
7　滅菌バリデーション責任者の責務
　滅菌バリデーション責任者は、滅菌バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。
(1) 滅菌バリデーション手順書に基づき製造しようとする品目について、滅菌バリデーションの実施計画書(以下「計画書」という。)を作成すること。計画書には、滅菌バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。
ア　対象医療用具名(品目名)
イ　当該滅菌バリデーションの目的
ウ　期待される結果
エ　検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)
オ　検証の実施期間
カ　滅菌バリデーションを行う者(担当者)の氏名
キ　計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由
ク　当該滅菌バリデーションに関する技術的条件
ケ　その他当該滅菌バリデーションの実施に必要な事項
(2) 前号に定める計画書に従い、次の滅菌バリデーションを実施すること。
ア　製造業許可及び製造品目追加(変更)許可を取得する際に実施する滅菌バリデーション(実施項目は別表を参照。)
イ　製造業許可更新時までに実施する次に掲げる滅菌バリデーション
(ア) 製造業許可取得後、実際に当該滅菌医療用具を製造する場合にアに準じて実施する滅菌バリデーション
(イ) 変更時の再バリデーション
(ウ) 定期的な再バリデーション(実施項目等は滅菌方法等を考慮して定めること。)
(3) 滅菌バリデーションの結果を判定し、無菌性を保証していることを確認すること。
(4) 滅菌バリデーションの結果を責任技術者に対して文書により報告すること。

(5) 日常の滅菌工程管理を実施すること。

8 滅菌バリデーションの結果に基づく改善措置

製造業者は、この基準 7 の滅菌バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、その作成の日から三年間保存しなければならない。

9 滅菌工程の判定

滅菌バリデーションの実施により、日常の滅菌工程で処理した製品の無菌性の保証についての判定方法は、滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理の程度により次に分類される方法によること。

ア パラメトリックリリース又はドジメトリックリリース

イ バイオロジカルインジケーターの培養試験結果及び滅菌バリデーションの結果に基づき定めた管理項目(パラメーター)の管理結果による判定

10 環境上の条件の監視

責任技術者は、管理規則第四条第四号に規定する業務を管理するに当たっては、次の事項にも留意すること。

ア 環境上の条件の一環として、滅菌前の中間製品のバイオバーデンを管理すること。

イ 無菌性保証水準及び滅菌条件の設定法を考慮して、滅菌前の中間製品のバイオバーデンの管理水準を定めること。

第二 滅菌バリデーション基準の運用について

1 滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理に関する技術的条件について

(1) 滅菌条件の設定法

滅菌条件の設定法は選択した滅菌方法により異なるが、D 値を求めて設定する場合には、その D 値は次のいずれかの方法により求めること。

ア 生残曲線法

目的とする微生物について、横軸に滅菌処理単位、縦軸に微生物数の対数をとり、得られる直線の傾きより D 値を求める方法

イ フラクションネガティブ法

目的とする微生物について、すべてが死滅せず一部が生残又は一部が死滅するような条件で処理を行った後に培養試験を行い、全処理数中の陽性数と実施した滅菌処理単位との関係より、計算式を用いて D 値を求める方法

(2) 製品適格性の確認

製品を構成する構成部品等の材質、形状、包装材料及び包装形態並びに梱包形態等について、次に掲げる事項を対象として、滅菌工程が与える製品の品質への影響を考慮した上で設計されたものであることを確認すること。

ア 上限点としてのワーストケースにおける製品の機能的な面の評価

イ　下限点としてのワーストケースにおける無菌性の保証の評価

(3) 設備適格性の確認

実生産に使用する滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムについて、装置を据え付ける場合に次に掲げる事項を実施すること。

実施した結果に基づき、定期的に保守点検を行う事項及びその頻度を決定し、製品標準書又は滅菌バリデーション手順書に実施方法も含めて記載しておくこと。

ア　据付時適格性の確認

(ア) 設備仕様の確認

i) 設置された滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムが、仕様どおりであることの確認

ii) 取扱説明書、図面等、必要な書類に不足がないことの確認

(イ) 校正

滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムに付随する計測器のうち、工程管理項目を監視する計測器及び滅菌バリデーション時に使用する計測器についての校正

イ　運転時適格性の確認

取扱説明書等に従い装置を運転したときに、仕様どおり機能することの確認

(4) 稼働性能適格性の確認

設備適格性の確認が終了した実生産に使用する滅菌装置及び中間製品又は模擬製品を用い、滅菌装置、滅菌工程を支援するシステム及び滅菌工程について、定められた品質仕様に適合した製品を供給できることを次により確認すること。

ア　物理的稼働性能適格性の確認

滅菌装置への載荷形態を考慮した上での被滅菌物の品温分布、線量分布等の確認

イ　微生物的稼働性能適格性の確認

ワーストケースにおいても目的とする無菌性保証水準を達成できることの確認

(5) 日常の滅菌工程管理

次に掲げる事項について、日常の滅菌工程管理の一環として実施すること。

ア　滅菌バリデーションの結果に基づき定めた管理項目(パラメーター)が許容条件内にあることの設備の運転ごとの確認及び記録

イ　バイオロジカルインジケーターを使用する場合には、その培養試験結果の確認及び記録

ウ　滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムの維持

エ　計測器の校正

オ　滅菌前後の製品の区分

(6) バイオロジカルインジケーターの規定

滅菌バリデーション及び日常の滅菌工程管理に使用するバイオロジカルインジケーターについては、その仕様を規定し、文書化すること。

日常の滅菌工程管理にバイオロジカルインジケーターを用いる場合には、その形状、中間製品又は模擬製品への負荷形態等は、微生物的稼働性能適格性の確認を行う際に用いたものと同等であることが確認されたものでなければならない。

2 既許可品目の取扱いについて

既許可品目であって、平成九年七月一日以降引き続き製造するものについては、次のように取り扱うこと。

(1) 滅菌条件の妥当性の確認

第一 7(2)アに定める滅菌バリデーションに準じ、現在の滅菌条件の妥当性についてできるだけ早い時期に確認を行うこと。

(2) 変更時の再バリデーション

平成九年七月一日以降に構成部品等、製造用物質、手順、製造工程及び構造設備を変更した場合であって、その変更が滅菌医療用具の滅菌に係る品質に影響を及ぼす可能性がある場合に第一 7(2)イ(イ)に基づき実施すること。

(3) 定期的な再バリデーション

(1)及び(2)の実施後に、第一 7(2)イ(ウ)に基づき実施すること。

3 類似製品の取扱いについて

形状、材料、包装形態等が類似しており、滅菌工程が与える製品の品質への影響が同等と見なせる製品(以下「類似製品」という。)については、その中の代表的な医療用具の滅菌バリデーションの結果を他の類似製品に利用しても差し支えない。

4 既に設置され使用されている滅菌装置等の取扱いについて

既に設置され、使用されている滅菌装置及び滅菌工程を支援するシステムについては、稼働性能適格性の確認をできるだけ早い時期に行うこと。

品目追加(変更)許可申請を行う場合には、当該品別について、稼働性能適格性の確認をその申請時までに行うこと。

5 中間製品の取り扱いについて

許可前に行う滅菌バリデーションのために滅菌した中間製品は、滅菌後の保管状態及び期間と無菌性保証水準への影響を評価して問題がなければ、承認・許可を取得後、以後の製造工程を実施し、かつ、承認(許可)規格に適合していることを確認の上、製品として出荷しても差し支えない。

6 無菌試験の実施について

(1) 現在、日常の滅菌工程の無菌性の保証の判定法とされている製造承認書又は公定書で定められている規格及び試験方法に基づく製品の無菌試験の実施については、滅菌バリデーションの実施に伴い、以下のいずれかの方法で代えることができるものとする。

ア パラメトリツクリリース又はドジメトリツクリリース

イ バイオロジカルインジケーターの培養試験結果及び滅菌バリデーションの結果に基づき定めた管理項目(パラメーター)の管理結果による判定

(2) 製品の無菌試験を代える場合には、管理規則第五条第一項第六号に規定する保存すべき試験検査の記録として、無菌試験結果に代えて、滅菌バリデーションの結果に基づき定めた管理項目(パラメーター)の管理結果及びバイオロジカルインジケーターの培養試験結果(バイオロジカルインジケーターを使用する場合に限る。)を保存すること。

(別表)

製造業許可及び製造品目追加(変更)許可を取得する際に実施する滅菌バリデーションの実施項目

1 製品適格性の確認

2 設備適格性の確認

(1) 据付時適格性の確認

(2) 運転時適格性の確認

3 稼働性能適格性の確認

(1) 物理的稼働性能適格性の確認

(2) 微生物的稼働性能適格性の確認